Профилактическая медицина
2020, Т. 23, №5, с. 99-104
https://doi.org/10.17116/profmed20202305199

The Russian Journal of Preventive Medicine
2020, vol. 23, no 5, pp. 99-104
https://doi.org/10.17116/profmed20202305199

Анализ кальциемии у жителей городов Химки и Коломна Московской области

© Е.А. ДОБРЕВА[1], С.С. МИРНАЯ[1], В.Л. ВОЛОДИЧЕВА[1], И.А. БАРСУКОВ[2], И.В. КРЮКОВА[2], А.В. ДРЕВАЛЬ[2], А.Р. АЙНЕТДИНОВА[1], О.Ю. РЕБРОВА[1, 3], А.К. ЕРЕМКИНА[1], И.С. МАГАНЕВА[1], О.М. ДРАПКИНА[4], Н.Г. МОКРЫШЕВА[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В последнее время в мире появляется все больше данных о высокой распространенности патологии кальций-фосфорного обмена. Своевременное выявление отклонений в уровне кальция, являющегося основным диагностическим маркером нарушений минерального гомеостаза, направлено на раннюю диагностику тяжелых заболеваний и профилактику их инвалидизирующих осложнений. Не вызывает сомнений, что частота гипо- и гиперкальциемии в России недооценена, что связано с отсутствием определения общего кальция в рамках общетерапевтического биохимического анализа крови.

Цель исследования — изучение частоты гипер- и гипокальциемии у взрослых жителей Химок и Коломны Московской области.

Материал и методы. Проведено исследование с определением уровня общего кальция в крови у 674 пациентов, проходивших диспансерное обследование в лечебно-профилактических учреждениях Коломны и Химок в марте 2017 г. Лабораторные исследования выполнялись на базе НМИЦ эндокринологии. Гипокальциемия диагностировалась при значениях показателя менее 2,15 ммоль/л, гиперкальциемия — более 2,55 ммоль/л.

Результаты. Выявлена высокая частота гипокальциемии — 16,5% (95% ДИ 13,8—19,5%), медиана и квартили — 2,1 ммоль/л [2,06; 2,13], при этом гипокальциемия чаще выявлялась у пациентов 18—49 лет, чем в более старших возрастных группах (22 и 14% соответственно, p=0,014, χ^2), и чаще у женщин до 50 лет по сравнению с мужчинами этого же возраста (29,8% против 10,5%, p=0,002, χ^2). Статистически значимых различий в частоте гипокальциемии по полу в возрастных группах старше 50 лет не выявлено. Гиперкальциемия зафиксирована в 0,7% [0,2; 1,7] случаев и только у пациентов старше 50 лет.

Заключение. Высокая распространенность гипокальциемии (преимущественно у пациентов 18—49 лет) и гиперкальциемии (среди лиц старше 50 лет) подтверждает целесообразность массового определения общего кальция у населения Российской Федерации, а также включения оценки уровня общего кальция в общетерапевтический биохимический анализ крови.

Ключевые слова: *гипокальциемия, гиперкальциемия, первичный гиперпаратиреоз, гипопаратиреоз, витамин D, общий кальций.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Добрева Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-8916-7346; eLibrary SPIN: 3405-2467
Мирная С.С. — https://orcid.org/0000-0002-1341-0397; eLibrary SPIN: 1968-7706
Володичева В.Л. — https://orcid.org/0000-0003-3355-2744; eLibrary SPIN: 7175-0736
Барсуков И.А. — https://orcid.org/0000-0002-1889-8555; eLibrary SPIN: 7946-8566
Крюкова И.В. — https://orcid.org/0000-0002-7876-5105; eLibrary SPIN: 7669-3010
Древаль А.В. — https://orcid.org/0000-0002-3135-9003; eLibrary SPIN: 5853-3989
Айнетдинова А.Р. — https://orcid.org/0000-0001-6935-3187; eLibrary SPIN: 9617-7460
Реброва О.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-6733-0958; eLibrary SPIN: 7360-3254
Еремкина А.К. — https://orcid.org/0000-0001-6667-062X; eLibrary SPIN: 8848-2660
Маганева И.С.— https://orcid.org/0000-0002-0067-3622; eLibrary SPIN: 2575-3091
Драпкина О.М. — https://orcid.org/0000-0002-4453-8430; eLibrary SPIN: 4456-1297
Мокрышева Н.Г. — https://orcid.org/0000-0002-9717-9742; eLibrary SPIN: 5624-3875
Автор, ответственный за переписку: Маганева И.С.— e-mail: maganeva.ira@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Добрева Е.А., Мирная С.С., Володичева В.Л., Барсуков И.А., Крюкова И.В., Древаль А.В., Айнетдинова А.Р., Реброва О.Ю., Еремкина А.К., Маганева И.С., Драпкина О.М., Мокрышева Н.Г. Анализ кальциемии у жителей городов Химки и Коломна Московской области. *Профилактическая медицина*. 2020;23(5):99–104. https://doi.org/10.17116/profmed20202305199

Analysis of calcemic in residents of the cities of Khimki and Kolomna, Moscow region

© E.A. DOBREVA[1], S.S. MIRNAYA[1], V.L. VOLODICHEVA[1], I.A. BARSUKOV[2], I.V. KRYUKOVA[2], A.V. DREVAL[2], A.R. AJNETDINOVA[1], O.Yu. REBROVA[1, 3], A.K. EREMKINA[1], I.S. MAGANEVA[1], O.M. DRAPKINA[4], N.G. MOKRYSHEVA[1]

[1]Endocrinology Research Centre, Russia, Moscow;
[2]Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Russia, Moscow;
[3]The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russia, Moscow;
[4]Federal State Institution «National Medical Research Center for Preventive Medicine», Russia, Moscow

ABSTRACT
Last time there is increasing evidence about a high prevalence of calcium-phosphorus pathology. The calcium blood test is necessary to diagnose severe disturbances in early stages and to prevent associated complications. The frequency of hypo- and hypercalcemia in Russian Federation is underestimated because of the absence of routine calcium blood testing.
Objective. To estimate the frequency of hyper and hypocalcemia in adult population of Khimki and Kolomna, Moscow region.
Materials and methods. Total blood calcium was measured in 674 volunteers who received a medical examination in clinics of Kolomna and Khimki in March 2017. All laboratory tests were performed on the Endocrinology research center. Hypocalcemia was defined as calcium levels of less than 2.15 mmol/l, hypercalcemia — more than 2.55 mmol/l.
Results. We have found a high incidence of hypocalcemia — in 16.5% of cases (95% CI 13.8—19.5%), Me [Q1; Q3] — 2.1 mmol/l [2.06; 2.13], determinate more frequently among young patients (18—49 years) vs to the older age groups (22 and 14%, respectively, p=0.014, χ^2). More often hypocalcemia has been diagnosed in women under 50 years compared to men of the same age (29.8% vs. 10.5%, p=0.002, χ^2), while no gender differences were found in patients older than 50 years. Hypercalcemia was detected in 0.7% of cases [0.2; 1.7] and only in patients over 50 years old.
Conclusion. The high prevalence of hypocalcemia (among patients 18—49 y.o. and hypercalcemia (among patients over 50 y.o.) confirms the necessity of serum calcium massive tests in the Russian Federation and include this test to the routine biochemical profile.

Keywords: *hypocalcemia, hypercalcemia, primary hyperparathyroidism, hypoparathyroidism, vitamin D, calcium.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Dobreva E.A. — https://orcid.org/0000-0002-8916-7346; eLibrary SPIN: 3405-2467
Mirnaya S.S. — https://orcid.org/0000-0002-1341-0397; eLibrary SPIN: 1968-7706
Volodicheva V.L. — https://orcid.org/0000-0003-3355-2744; eLibrary SPIN: 7175-0736
Barsukov I.A. — https://orcid.org/0000-0002-1889-8555; eLibrary SPIN: 7946-8566
Kryukova I.V. — https://orcid.org/0000-0002-7876-5105; eLibrary SPIN: 7669-3010
Dreval A.V. — https://orcid.org/0000-0002-3135-9003; eLibrary SPIN: 5853-3989
Ajnetdinova A.R. — https://orcid.org/0000-0001-6935-3187; eLibrary SPIN: 9617-7460
Rebrova O.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-6733-0958; eLibrary SPIN: 7360-3254
Eremkina A.K. — https://orcid.org/0000-0001-6667-062X; eLibrary SPIN: 8848-2660
Maganeva I.S. — https://orcid.org/0000-0002-0067-3622; eLibrary SPIN: 2575-3091
Drapkina O.M. — https://orcid.org/0000-0002-4453-8430; eLibrary SPIN: 4456-1297
Mokrysheva N.G. — https://orcid.org/0000-0002-9717-9742; eLibrary SPIN: 5624-3875
Corresponding author: Maganeva I.S. — e-mail: maganeva.ira@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Dobreva EA, Mirnaya SS, Volodicheva VL, Barsukov IA, Kryukova IV, Dreval AV, Ajnetdinova AR, Rebrova OYu, Eremkina AK, Maganeva IS, Drapkina OM, Mokrysheva NG. Analysis of calcemic in residents of the cities of Khimki and Kolomna, Moscow region. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2020;23(5):99–104. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed20202305199

Кальций является одним из важнейших элементов, участвующих в поддержании гомеостаза организма человека. Около 99% этого микроэлемента депонируется в костной ткани, и лишь 1% циркулирует во внутриклеточной жидкости и в плазме крови. В плазме крови кальций присутствует в ионизированной форме (около 50%), в связанном с белками состоянии (45%, в основном с альбуминами) и с комплексирующими анионами (около 5%, с фосфатом, цитратом). Метаболически активной считается свободная (ионизированная) форма кальция. Концентрация свободных ионов кальция влияет на нейромышечную возбудимость, сократимость, секреторную активность клеток, процессы свертывания крови, иммунный ответ и множество других жизненно важных функций [1].

Уровень кальция в крови считается одной из наиболее стабильных величин организма. Общее количество кальция в организме и поддержание его концентрации во внеклеточной жидкости находится под жестким гормональным контролем, прежде всего со стороны околощитовидных желез (ОЩЖ) путем секреции паратиреоидного гормона (ПТГ). ПТГ хранится в секреторных гранулах паратиреоцитов и высвобождается из ОЩЖ в ответ на снижение концентрации ионизированного кальция в крови. На поверхности клеток ОЩЖ экспрессируется кальций-чувствительный рецептор (CaSR), основной функцией которого считается модуляция синтеза и секреции ПТГ, а также контроль жизненного цикла клеток ОЩЖ. Секреция ПТГ значимо повышается при снижении уровня ионизированного кальция и, наоборот, снижается при увеличении внеклеточной концентрации микроэлемента. Эффекты ПТГ реализуются за счет связывания с трансмембранным рецептором PTH1R, сопряженным с G-белком. Активация этого рецептора в костной ткани и почках приводит к усилению костной резорбции, увеличению реабсорбции кальция в дистальных почечных канальцах и стимулирует образование активного метаболита витамина D — кальцитриола ($1,25(OH)_2D$) [2, 23]. В свою очередь, кальцитриол способствует синтезу кальциевых транспортеров в энтероцитах, обеспечивая адекватную абсорбцию ионов кальция и фосфора из просвета кишечника. Далее кальцитриол контролирует транспорт ионов кальция из эпителиоцитов в кровь, благодаря чему их концентрация во внеклеточной жидкости поддерживается на уровне, необходимом для минерализации костного матрикса. В почках кальцитриол индуцирует реабсорбцию кальция и фосфатов [3].

В клинической практике чаще определяется уровень общего кальция, колебания которого в норме не превышают 3% и составляют около 2,1—2,6 ммоль/л (8,6—10,4 мг/дл). Некоторая вариабельность референсного интервала напрямую зависит от используемого диагностического набора. Для исключения ложноположительных и ложноотрицательных результатов целесообразно проводить коррекцию кальция на уровень альбумина в крови, которая осуществляется по формулам:

1. Общий кальций в плазме крови (с поправкой) (ммоль/л) = измеренный уровень кальция в плазме (ммоль/л) + 0,02·(40 — измеренный уровень альбумина в плазме (г/л));

2. Общий кальций в плазме крови (с поправкой) (мг/дл) = измеренный уровень кальция в плазме (мг/дл) + 0,8·(4 — измеренный уровень альбумина в плазме (г/л)).

Однако вышеуказанная корректировка только внедряется в алгоритмы обследования пациентов [4]. Ошибочных результатов можно также избежать путем прямого определения ионизированного кальция (Ca^{++}). Этот показатель менее вариабельный, однако для его определения необходимо специальное оборудование — анализатор с использованием ион-селективных электродов, доступность которого в клинических лабораториях лимитирована. Корректность определения Ca^{++} зависит от технического состояния и калибровки аппаратуры, а также от учета влияния pH крови на его концентрацию [5].

По мере внедрения в странах Европы, США и Азии определения уровня кальция становится бесспорным, что гипо- и гиперкальциемия — частые состояния, с которыми сталкиваются врачи различных специальностей [6—9]. Гиперкальциемия в общей популяции определяется в среднем в 0,7—1% случаев [6, 10, 11]. Наиболее частой причиной развития гиперкальциемии является первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ), обусловливающий более 80% случаев повышения уровня кальция в крови [7]. Среди госпитализированных пациентов в числе других причин гиперкальциемии на первое место могут выходить злокачественные новообразования молочных желез, легких и почек, гемобластозы с распространенностью 50—60% [12]. Саркоидоз ассоциируется с гиперкальциемией в 5—10%, а с гиперкальциурией — примерно в 40—62% случаев [13]. Успех терапии как ПГПТ, так и онкогенной гиперкальциемии, а также экономические затраты на лечение напрямую зависят от своевременного выявления этих нарушений посредством определения уровня кальциемии.

Распространенность гипокальциемии в условиях стационара широкого профиля составляет около 3% [10]. Однако она может достигать 18% среди экстренно госпитализированных пациентов и до 85% в отделениях интенсивной терапии [14]. Гипокальциемия, возникающая вследствие первичного поражения ОЩЖ, является следствием снижения уровня ПТГ (гипопаратиреоза). В других случаях гипокальциемия может наблюдаться при нормальном или повышенном ПТГ, например на фоне вторичного гиперпаратиреоза (вследствие дефицита витамина D, хронической болезни почек и др.) или псевдогипопаратиреоза [14].

Как гипер-, так и гипокальциемия возникают вследствие ряда тяжелых заболеваний и могут приводить к развитию жизнеугрожающих состояний [15]. В России, к сожалению, масштаб проблемы не до конца осознан. В приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.10.2017 №869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» нет указания на необходимость определения уровня кальция и альбумина в крови.

Цель исследования — изучение частоты гипер- и гипокальциемии у взрослых жителей Химок и Коломны Московской области.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проведено исследование с определением уровня общего кальция в крови у пациентов старше 18 лет, проходивших диспансерное обследование в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.10.17 №869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» в 2 лечебно-профилактических учреждениях (Коломна и Химки Московской области) в марте 2017 г. Способ формирования выборки — сплошной. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Отказавшихся от исследования не было.

Критерии соответствия и условия проведения. Критерии включения: взрослое население (старше 18 лет), проходившее диспансерное обследование в городах Коломна и Химки по согласно Приказу №869н. Критерием исключения являлось активное посещение приемов врачей (в том числе, эндокринолога).

Всем участникам исследования однократно проводился забор крови натощак с последующим центрифугированием и транспортировкой взятых образцов при температуре от +2 до +8 °C. Образцы сывороток анализировались в день поступления биологического материала. Измерение уровня общего кальция проводилось в лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России на биохимическом анализаторе Architect c 4000 (Abbott, США). Референсные значения для общего кальция составляли 2,15—2,55 ммоль/л.

Статистический анализ. Анализ данных проводился с использованием пакета Statistica 13 (StatSoft, США). Описательная статистика количественных данных представлена медианами (Me) и квартилями [Q_1; Q_3]. Рассчитывались 95% доверительный интервал (ДИ) для относительных частот по методу Клоппера—Пирсона. Для сравнения частот признаков применялся критерий χ^2 и двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

В исследование были включены 674 пациента (435 женщин и 239 мужчин), характеристика возраста и уровня общего кальция в крови приведены в **табл. 1**. Уровень общего кальция в пределах референсного интервала был отмечен у 558 (82,8%; 95% ДИ 79,7—85,6%) пациентов, гипокальциемия была обнаружена у 111 (16,5%; 95% ДИ 13,8—19,5%) пациентов, гиперкальциемия — у 5 (0,7%; 95% ДИ 0,2—1,7%).

Далее пациенты были разделены на возрастные группы в соответствии с критериями ВОЗ. Характеристика пациентов по возрастным группам представлена в **табл. 2** и на **рисунке**. Группы различались по половому составу — доля мужчин уменьшалась с увеличением возраста (p=0,033, χ^2).

Возрастная группа от 18 до 49 лет (207 пациентов). Нормокальциемия у пациентов этой группы определялась в 78,3% случаев (2,26 [2,20; 2,32] ммоль/л). Случаев гиперкальциемии зафиксировано не было. Гипокальциемия была отмечена у 21,7% (2,11 [2,03; 2,13] ммоль/л) пациентов. Частота гипокальциемии среди женщин была выше, чем у мужчин. Гипокальциемия встречалась чаще,

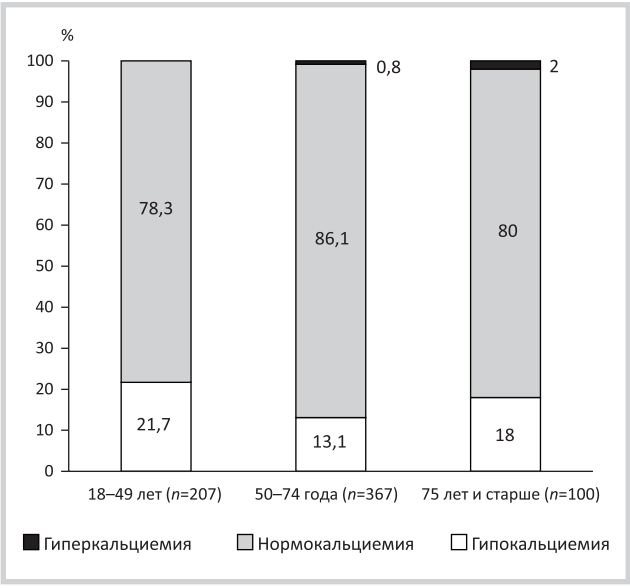
Таблица 1. **Общая характеристика пациентов (n=674)**

Table 1. **General characteristics of patients (n=674)**

Параметр	Me [Q_1; Q_3]	Min—max
Возраст, лет	60 [44; 68]	18—90
Общий кальций, ммоль/л	2,24 [2,18; 2,31]	1,90—2,88

Таблица 2. **Характеристика пациентов разных возрастных групп**
Table 2. **Characteristics of patients of different age groups**

Показатель	Возрастная группа		
	18—49 лет (n=207)	50—74 года (n=367)	75 лет и старше (n=100)
Пол:			
муж.	86 (42%)	125 (34%)	27 (27%)
жен.	121 (58%)	242 (66%)	73 (73%)
Гипокальциемия	45 (21,7%)	48 (13,1%)	18 (18%)
муж.	9 (10,5%)	18 (14,4%)	5 (18,5%)
жен.	36 (29,8%)	30 (12,4%)	13 (17,8%)
$p_{муж—жен}$, χ^2	0,001	0,590	0,935
Нормокальциемия	162 (78,3%)	316 (86,1%)	80 (80%)
Гиперкальциемия	0	3 (0,8%)	2 (2%)



Частота уровня кальция в крови у пациентов трех возрастных групп (%).

Frequency of blood calcium levels in patients of three age groups (%).

чем у пациентов старших возрастных групп (от 50 лет) (21,7% против 14,1%; p=0,014, χ^2).

Возрастная группа от 50 до 74 лет (367 пациентов). Нормокальциемия была зарегистрирована в 86,1% случаев (2,22 [2,19; 2,24] ммоль/л), гиперкальциемия — у 0,8% пациентов (с максимальным повышением до 2,83 ммоль/л). Гипокальциемия определялась в 13,1% случаев (2,11 [2,08; 2,14] ммоль/л). Статистически значимых различий между женщинами и мужчинами по частоте гипокальциемии выявлено не было. У 8 (2,2%) пациентов показатели общего кальция в крови находились в верхненормальном диапазоне 2,5—2,55 ммоль/л, что требовало дальнейшего контроля для исключения нарушений фосфорно-кальциевого обмена (прежде всего, нормокальциемической и бессимптомной форм ПГПТ).

Возрастная группа 75 лет и старше (100 пациентов). Нормокальциемия наблюдалась в 80% случаев (2,25 [2,2; 2,3] ммоль/л), гиперкальциемия — в 2% (с максимальным повышением до 2,88 ммоль/л), гипокальциемия — у 18% пациентов (2,09 [2,01; 2,12] ммоль/л). Статистически значимых различий между женщинами и мужчинами по частоте гипокальциемии также выявлено не было.

Обсуждение

В настоящем исследовании обращает на себя внимание достаточно высокая частота гипокальциемии, особенно среди пациентов молодого возраста (18—49 лет) по сравнению со старшими возрастными группами (21,7% против 14,1%). Ранее полученные нами результаты скрининга уровня кальция в крови в независимых выборках взрослых жителей трех городов России (Сургут — 191 пациент, Иркутск — 243 пациента, Москва — 499 пациентов), различных по своим экологическим, возрастным и социальным условиям, также продемонстрировали высокую встречаемость гипокальциемии в 6, 31 и 5% соответственно [16]. Данные по распространенности снижения уровня кальция в литературе немногочисленны, в основном они представлены на смещенной выборке госпитализированных пациентов и не позволяют экстраполировать показатели на общую популяцию. Тем не менее в недавнем исследовании A. Catalano и соавт. (12 334 пациентов, анализ данных за период 2011—2014 гг.) гипокальциемия среди стационарных больных определялась в 3420 (27,72%) случаях, статистически значимо чаще у пациентов старше 65 лет — 2097 (61,3%; χ^2=2407, p<0,0001) случаев, а также у мужчин — 1952 (57,07%; χ^2=136, p<0,0001) случая [8].

Учитывая относительно невысокую распространенность гипопаратиреоза (25—37 случаев на 100 тыс.) [17], полученные в настоящем исследовании результаты по частоте гипокальциемии могут свидетельствовать о преобладании других причин ее развития, прежде всего вследствие дефицита витамина D и алиментарной недостаточности кальция. Среди других вероятных этиологических факторов гипокальциемии в исследованной когорте можно выделить хроническую болезнь почек, особенно в старших возрастных группах.

Гипокальциемия, ассоциированная с дефицитом 25 (OH)D, может быть обусловлена географическим расе положением включенных в исследование городов в северной широте выше 35 параллели, при котором из-за острого угла падения солнечных лучей и их рассеивания в атмосфере с ноября по конец марта в коже витамин D практически не синтезируется. Недостаточная инсоляция по причине небольшого количества солнечных дней и средняя годовая температура, низкое содержание витамина D в продуктах питания, избыточная масса тела и ожирение, темный цвет кожи являются дополнительными факторами риска дефицита 25(OH)D, в том числе у лиц молодого возраста, и в ряде случаев могут способствовать развитию вторичного

гиперпаратиреоза и, как следствие, заболеваний костной и соединительной ткани [18].

По данным зарубежных исследований, гиперкальциемия в общей популяции определяется в среднем в 0,7—1% случаев [6, 10, 11], чаще у лиц старших возрастных групп, что согласуется с полученными в настоящем исследовании результатами. В группе 50—74 лет у 8 (2,2%) пациентов показатели общего кальция находились в верхненормальном диапазоне 2,5—2,55 ммоль/л. Всем пациентам с высоконормальными и превышающими референсный диапазон показателями требовались повторное определение кальция с обязательной коррекцией на альбумин, а при подтверждении гиперкальциемии — анализ на ПТГ. Двукратное определение уровня кальция, в том числе с поправкой на уровень альбумина, представляется наиболее экономически целесообразным, так как позволяет избежать лабораторных ошибок и, как следствие, необоснованного дорогостоящего обследования на предмет ПГПТ, онкологических заболеваний или других причин гиперкальциемии. По данным скрининга кальция в Сургуте, Иркутске и Москве, повышение уровня общего кальция относительно референсного диапазона в различных возрастных группах фиксировалось в 9, 5 и 3% соответственно. Средний возраст пациентов с гиперкальциемией составил 61±10 лет (соотношение мужчин и женщин — 1:3), средний уровень кальция — 2,7±0,2 ммоль/л. Группой риска развития гиперкальциемии были пациенты в возрасте 50 лет и старше (8% против 2,7%; $p<0,05$).

В исследовании распространенности гиперкальциемии среди взрослого населения Минска (1207 пациентов, средний возраст 53,9±17,25 года) частота этого нарушения составила 2,6%. Гиперкальциемия была выявлена у 31 пациента: у 23 женщин (средний возраст 62,0±9,30 года) и у 8 мужчин (средний возраст 46,6±14,07 года). Ожидаемо, что встречаемость гиперкальциемии была значимо выше в двух возрастных подгруппах: 45—59 лет и 60—74 года ($p<0,05$). При анализе подгруппы в возрасте моложе 45 лет гиперкальциемия значимо чаще встречалась у мужчин по сравнению с женщинами ($p<0,05$). Среди лиц старше 45 лет существенных гендерных различий по гипокальциемии не отмечалось [19]. Так, по результатам шведского исследования, включавшего 15 903 здоровых добровольцев, уровни кальция в сыворотке крови 11,0 мг/дл (2,75 ммоль/л) и более и 11,1 мг/дл (2,78 ммоль/л) и более были обнаружены в 3,9 и 1,1% случаев соответственно [20]. В этом исследовании среди субъектов младше 50 лет концентрация кальция была значительно выше у мужчин, чем у женщин. Эта разница нивелировалась у пожилых по мере снижения с возрастом уровня кальция у мужчин. При этом при дальнейшем повторном исследовании с участием 178 пациентов гиперкальцемия подтвердилась только в 53,4% случаев, что подчеркивает важность как минимум двукратного определения уровня кальция в крови с целью обоснования дальнейшего диагностического поиска [20]. В крупном популяционном исследовании американского населения (суммарно 3,5 млн человек) стойкое повышение сывороточного уровня кальция (>2,6 ммоль/л) определялось в 15 234 (0,4%) случаях, при этом у 87% пациентов был верифицирован диагноз ПГПТ [7]. Среди 14 984 госпитализированных пациентов в Университетской клинике г. Берн (Швейцария) у 116 (0,7%) выявлялась гиперкальциемия, при этом средний уровень общего кальция составил 2,72 ммоль/л [2,64; 2,88], с максимальным повышением до 4,3 ммоль/л. Среди основных причин гиперкальциемии выделялись злокачественные новообразования (44% случаев) и реже гиперпаратиреоз (20%: 12% — вторичный, 8% — первичный) [11].

Опыт зарубежных исследований свидетельствует о высокой эффективности введения определения уровня кальциемии в рутинный биохимический анализ крови, что позволяет в несколько раз увеличить выявляемость пациентов не только с гипокальциемией, но и с ПГПТ и онкопатологией. ПГПТ относится к социально значимым заболеваниям в связи с вовлечением в патологический процесс большинства органов и систем, что обусловливает высокий риск инвалидизации и преждевременной смерти пациентов. У больных с ПГПТ значимо возрастают риски низкотравматичных переломов, в том числе шейки бедра, а также нефролитиаза/нефрокальциноза, снижения фильтрационной функции почек вплоть до развития претерминальных и терминальных стадий. При этом наиболее частыми причинами смерти у пациентов с ПГПТ являются почечная недостаточность (около 8%) и сердечно-сосудистые заболевания (более 68%), включая инфаркт миокарда, инсульт, сердечную недостаточность [21, 22]. Гиперкальциемия вследствие онкологических заболеваний считается одним из наиболее грозных метаболических нарушений, часто имеет острое начало и выраженную клиническую симптоматику, требующую госпитализации и экстренной помощи в специализированных отделениях [12].

В России у значительной части пациентов гиперкальциемия и ПГПТ диагностируются на этапе тяжелых костных и висцеральных проявлений, что связано с отсутствием рутинного определения кальция и свидетельствует о низкой информированности врачей и пациентов [16]. Поздняя выявляемость этих нарушений серьезно ухудшает прогноз и создает предпосылки для высоких экономических затрат на лечение и реабилитацию пациентов.

Заключение

В настоящем исследовании была зафиксирована высокая частота гипокальциемии (16,5%; 95% ДИ 13,8—19,5%), при этом она достоверно чаще выявлялась у пациентов в возрасте до 50 лет, чем в более старших возрастных группах (21,7% против 14,1%). В возрастном диапазоне 18—49 лет гипокальциемия у женщин встречалась чаще, чем у мужчин (29,8% против 10,5% соответственно). Гиперкальциемия была зафиксирована в 0,7% (0,2%; 1,7%) случаев, причем только у лиц старше 50 лет. Проведенное исследование подтверждает важность определения кальция в сыворотке крови, так как отклонения в его уровнях являются маркерами различных заболеваний и патологических состояний даже у молодых людей. Выявленная высокая частота гипокальциемии, скорее всего, является следствием таких распространенных нарушений, как дефицит 25(OH)D и алиментарная недостаточность кальция. Повышение уровня кальция определялось у 0,7% пациентов старших возрастных групп, что согласуется с результатами других исследований, посвященных этой проблеме. Тяжесть заболеваний, приводящих к развитию гиперкальциемии и ассоциированных осложнений, заставляет врачей более внимательно относиться к диагностике этого состояния и стремиться к более раннему выявлению его причин. В международных исследованиях оценка гиперкальциемии в первую очередь направлена на своевременную диагностику и анализ распространенности ПГПТ и онкологических заболеваний.

Исследование выполнено при финансовой поддержке из средств государственного задания «Оценка эпидемиологических особенностей и контроль оказания медицинской помощи пациентам с первичным гиперпаратиреозом на основании данных регистра Российской Федерации». Регистрационный номер: АААА-А18-118051590060-2.

Участие авторов: концепция и дизайн — Н.Г. Мокрышева, С.С. Мирная, Е.А. Добрева, А.К. Еремкина, И.С. Маганева, О.М. Драпкина; сбор и обработка материала — С.С. Мирная, И.С. Маганева, В.Л. Володичева, И.В. Крюкова, И.А. Барсуков, А.К. Еремкина; статистическая обработка данных — О.Ю. Реброва, А.Р. Айнетдинова; написание текста — Н.Г. Мокрышева, И.С. Маганева, В.Л. Володичева, С.С. Мирная, А.К. Еремкина; редактирование — Н.Г. Мокрышева, С.С. Мирная, А.К. Еремкина, И.С. Маганева, О.Ю. Реброва.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(suppl 1):23-30. https://doi.org/10.2215/CJN.05910809
2. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(2):216-224. https://doi.org/10.1681/ASN.2010020186
3. Bikle D. *Vitamin D: production, metabolism, and mechanisms of action*. Editors. SourceEndotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2017.
4. Thode J, Juul-Jørgensen B, Bhatia HM, Kjaerulf-Nielsen M, Bartels PD, Fogh-Andersen N, Siggaard-Andersen O. Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium, and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 1989;49(3):217-223.
5. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3561-3569. https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413
6. Press DM, Siperstein AE, Berber E, Shin JJ, Metzger R, Monteiro R, Mino J, Swagel W, Mitchell JC. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery*. 2013;154(6):1232-1238. https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.06.051
7. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, Liu I-LA, Harari A, Haigh PI, Adams AL. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(3):1122-1129. https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.06.051
8. Catalano A, Chilà D, Bellone F, Nicocia G, Martino G, Loddo I, Morabito N, Benvenga S, Loddo S. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing? *Journal of clinical & translational endocrinology*. 2018;13:9-13. https://doi.org/10.1016/j.jcte.2018.05.004
9. Schafer AL, Shoback DM. *Hypocalcemia: Diagnosis and treatment*. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2016.
10. Frolich A. Prevalence of hypercalcaemia in normal and in hospital populations. *Danish medical bulletin*. 1998;45(4):436-439.
11. Lindner G, Felber R, Schwarz C, Marti G, Leichtle AB, Fiedler G-M, Zimmermann H, Arampatzis S, Exadaktylos AKLindner G. et al. Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome. *American journal of emergency medicine*. 2013;31(4):657-660. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.11.010
12. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Therapeutics and clinical risk management*. 2015;11:1779. https://doi.org/10.2147/TCRM.S83681
13. Conron M, Young C, Beynon H. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology*. 2000;39(7):707-713. https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.7.707
14. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008;336(7656):1298-1302. https://doi.org/10.1136/bmj.39582.589433.BE
15. Akirov A, Gorshtein A, Shraga-Slutzky I, Shimon I. Calcium levels on admission and before discharge are associated with mortality risk in hospitalized patients. *Endocrine*. 2017;57(2):344-351. https://doi.org/10.1007/s12020-017-1353-y
16. Мокрышева Н.Г. *Первичный гиперпаратиреоз. Эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения:* Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2011.
Mokrysheva NG. *Pervichnyj giperparatireoz. Epidemiologiya, klinika, sovremennye principy diagnostiki i lecheniya:* Dis. ... d-ra med. nauk. M. 2011. (In Russ.).
17. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013;28(12):2570-2576. https://doi.org/10.1002/jbmr.2004
18. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60-61.
Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, Dzeranova LK, Karonova TL, Il'in AV, Mel'nichenko GA, Dedov II. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj associacii endokrinologov po diagnostike, lecheniyu i profilaktike deficita vitamina D u vzroslyh. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(4):60-61. (In Russ.).
https://doi.org/10.14341/probl201662460-84
19. Бруцкая-Стемпковская Е.В., Шепелькевич А.П., Костин Г.М., Чертко Э.Н. Распространенность гиперкальциемии среди взрослого населения города Минска. *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2017(2):35-40.
Bruckaya-Stempkovskaya EV, Shepel'kevich AP, Kostin GM, Chertko EN. Rasprostranennost' giperkal'ciemii sredi vzroslogo naseleniya goroda Minska. *Lechebnoe delo: nauchno-prakticheskij terapevticheskij zhurnal*. 2017(2): 35-40. (In Russ.).
20. Christensson T, Hellström K, Wengle B, Alveryd A, Wikland B. Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm. *Acta Medica Scandinavica*. 1976;200(1-6):131-137.
21. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JEM, Rejnmark L, Thakker R, D'Amour P, Paul T, Van Uum S, Zakaria Shrayyef M, Goltzman D, Kaiser S, Cusano NE, Bouillon R, Mosekilde L, Kung AW, Rao SD, Bhadada SK, Clarke BL, Liu J, Duh Q, Michael Lewiecki E, Bandeira F, Eastell R, Marcocci C, Silverberg SJ, Udelsman R, Shawn Davison K, Potts JT Jr, Brandi ML, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):1-19.
22. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease — a review. *Eur Heart J*. 2004;25(20):776-787. https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.010
23. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Ковалева Е.В. Паратиреоидный гормон и подобные ему пептиды. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2019;74(2):136-144.
Mokrysheva NG, Krupinova YuA, Kovaleva EV. Paratireoidnyj gormon i podobnye emu peptidy. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2019; 74(2):136-144. (In Russ.).
https://doi.org/10.15690/vramn1104

Поступила 17.04.2020
Received 17.04.2020
Принята к печати 22.06.2020
Accepted 22.06.2020